

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Emese induzida pela quimioterapia –
ainda um problema?

Filipa Manuela de Andrade

M
2018



Filipa Manuela de Andrade: Emese induzida
pela quimioterapia – ainda um problema?



M.ICBAS 2018

Emese induzida pela quimioterapia –
ainda um problema?

Filipa Manuela de Andrade



Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Emese induzida pela quimioterapia – ainda um problema?

Filipa Manuela de Andrade

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

filipandrade10@hotmail.com

Orientador:

Professor Doutor António Araújo

Professor Catedrático Convidado de Oncologia no CHP/HGSA

Maio 2018

Filipa e André

Porto, 10 de Maio de 2018

Resumo

A quimioterapia é um tratamento largamente aplicado aos doentes oncológicos e, a emese induzida pela quimioterapia um dos seus efeitos laterais mais conhecidos, sendo os antieméticos substancialmente usados nesta área com o intuito de reduzir este efeito.

A emese induzida pela quimioterapia se tratada inadequadamente cursa com importante impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e na sua capacidade funcional, além de poder ter repercussões graves a nível do estado de saúde do mesmo e, por conseguinte, atrasar a terapêutica antineoplásica, a acrescentar ainda o aumento de custos no sistema de saúde.

Os objetivos desta revisão bibliográfica são averiguar se a emese induzida pela quimioterapia ainda se trata de um problema, mesmo com a toma profilática de antieméticos existentes e avaliar outros fármacos ou estratégias que estão a ser estudados.

Para a realização deste trabalho foi usada a palavra-chave CINV (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting) no motor de busca PubMed, apesar de terem sido consultadas outras referências bibliográficas citadas nos artigos ao longo da pesquisa. A revisão restringiu-se a um intervalo de tempo específico e critérios de inclusão e exclusão foram aplicados.

É notório que, ao longo das últimas décadas a profilaxia antiemética progrediu consideravelmente, com a descoberta de novos fármacos nas diferentes classes com melhoria do controlo da CINV particularmente da fase aguda.

As guidelines criadas por várias entidades fornecem recomendações baseadas em evidências para o uso racional e adequado destes fármacos. A CINV atualmente pode ser reduzida e controlada de uma forma mais efetiva, tendo permitido melhoria da qualidade de vida dos doentes, assim como permitiu alteração da perceção dos doentes em relação a este efeito de forma positiva.

Contudo, à luz de vários ensaios clínicos, a CINV tardia, por vezes, continua a ser um desafio, assim como a CINV irruptiva e refratária. Novos ensaios continuam a surgir com o intuito de ultrapassar essas lacunas.

Palavras-chave: emese, anti-emese, antieméticos, náusea e vômitos induzidos pela quimioterapia, antagonistas do recetor NK-1, antagonistas do recetor 5-HT₃

Abstract

Chemotherapy is a treatment widely applied to cancer patients, and chemotherapy-induced emesis is one of its most well known side effects, with antiemetics being substantially used in this area in order to reduce this effect.

Chemotherapy-induced emesis, if treated improperly, has a significant negative impact on patients' quality of life and functional capacity, which may have serious repercussions on the patient's health status and, consequently, delay the anti-neoplastic therapy, increasing the costs in the health system.

The objectives of this literature review are to investigate whether chemotherapy-induced emesis is still a problem, even with the prophylactic use of existing antiemetics and to evaluate other drugs or strategies being studied.

For the accomplishment of this work the keyword CINV was used in the search engine PubMed, although other bibliographical references cited in the articles throughout the research were consulted. The review was restricted to a specific time frame and inclusion and exclusion criteria were applied.

It is noteworthy that, over the last decades anti-emetic prophylaxis has progressed considerably, with the discovery of new drugs in the different classes which improved control of CINV particularly the acute phase.

Guidelines created by various entities provide evidence-based recommendations for the rational and appropriate use of these drugs. CINV can now be reduced and controlled in a more effective way, leading to an improvement in patients' quality of life, as well as allowing patients to change their perception of this effect in a positive way.

However, in the light of a number of clinical trials, late CINV sometimes remains a challenge, as well as breakthrough and refractory CINV. New trials continue to emerge with the purpose of overcoming these gaps.

Keywords: emesis, antiemesis, antiemetics, CINV, NK-1 receptor antagonist, 5-HT₃ receptor antagonist

Abreviaturas

ASCO – American Society of Clinical Oncology

CINV – Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

DEX – Dexametasona

ESMO – European Society for Medical Oncology

FDA - Food and Drug Administration

FLIE – Functional Living Index-Emesis

HEC – Highly emetogenic chemotherapy

JSCO – Japan Society of Clinical Oncology

MASCC – Multinational Association of Supportive Care in Cancer

MEC – Moderately emetogenic chemotherapy

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NK-1 – Neurocinina-1

OMS – Organização Mundial de Saúde

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

SR - Successful rescue

5-HT₃ – 5-hidroxitriptamina ou serotonina tipo 3

Índice

Introdução.....	1
Objetivos.....	2
Metodologia	2
Mecanismos da emese induzida pela quimioterapia	3
Tipos de emese	4
Emetogenicidade dos fármacos em Oncologia	5
Antieméticos usados na prática clínica	6
Antagonistas do recetor da dopamina	6
Antagonistas do recetor da serotonina	6
Antagonistas do recetor da neurocinina-1	7
Corticosteroides – Dexametasona.....	10
Outros	11
Novos fármacos antieméticos	11
NEPA	11
Antagonistas do recetor da neurocinina-1 - Rolapitant	14
Olanzapina.....	16
Emese induzida pela quimioterapia – ainda um problema?	19
Conclusões.....	22
Anexos.....	23
Referências bibliográficas.....	25

Introdução

Dados divulgados pela OMS (Organização Mundial de Saúde) relatam que em 2012, surgiram cerca de 14 milhões de novos casos de cancro, sendo esta uma das principais causas de morbilidade e mortalidade a nível mundial. Prevê-se que o número de casos aumente cerca de 70% nas próximas duas décadas.¹

Em Portugal, segundo dados do relatório “Doenças Oncológicas em Números 2015”, assistiu-se a um aumento de cerca de 4% dos novos casos de tumores malignos registados em Portugal, entre 2009 e 2010. O crescimento progressivo de novos casos deve-se a vários fatores, entre eles os avanços na Oncologia e o aumento da esperança média de vida da população.²

O tratamento do cancro apresenta várias modalidades, como a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. Para grande parte destes doentes, o tratamento da sua doença oncológica é feito com recurso à quimioterapia. Esta modalidade tem vindo a sofrer grandes avanços e, com novos quimioterápicos vêm também os seus efeitos laterais, sendo a emese, tema abordado nesta revisão bibliográfica, um efeito lateral muito comum.

Uma gestão correta da emese não deve ser menosprezada, pois esta contribui para estados de stress e ansiedade nos doentes, afetando a sua qualidade de vida. Bem como, nos casos mais graves, pode levar a malnutrição, desidratação, alterações eletrolíticas, anorexia ou até ruturas esofágicas.³ Por todos estes motivos, pode ainda complicar ou atrasar a terapêutica planeada, não esquecendo o facto de acarretar aumento dos custos para o sistema de saúde.

Sabe-se que a capacidade física e emocional, o apetite e o disfrutar de uma refeição, as relações interpessoais e a produtividade diária são afetadas. Porém, as interpretações de como este efeito lateral da quimioterapia afeta negativamente a nível físico e psicológico a qualidade de vida dos doentes, são vagas e pouco aprofundadas, sendo que devem ser melhor exploradas em estudos futuros.

O aparecimento de fármacos antieméticos, com uma atuação específica a nível do sistema nervoso central e/ou periférico, veio contribuir para o controlo da emese induzida pela quimioterapia.

Fernández-Ortega et al (2012)⁴ ao estudar o impacto das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting - CINV) em doentes submetidos a quimioterapia de alto e moderado potencial emetogénico na qualidade de vida através do Functional Living Index-Emesis (FLIE), um questionário validado para

avaliar o impacto da CINV na qualidade de vida dos pacientes, constatou que apesar da profilaxia com antieméticos atualmente disponíveis, os doentes experienciavam CINV, sendo a emese tardia a mais debilitante, de maior intensidade e duração.

Objetivos

Os objetivos da elaboração desta Tese de Mestrado são:

1. Averiguar se a emese induzida pela quimioterapia ainda se trata de um problema, mesmo com a toma profilática de antieméticos existentes;
2. Avaliar outros fármacos ou estratégias que estão a ser estudados, no sentido de aumentar a eficácia dos mesmos e contribuir para uma resolução efetiva deste efeito.

Metodologia

Para a realização deste trabalho foi utilizado essencialmente o motor de busca PubMed. Esta pesquisa restringiu-se a artigos de ensaios clínicos em inglês, realizados em humanos e publicados entre 1 de Janeiro de 2015 a 3 de Outubro de 2017.

A palavra-chave usada no motor de busca referido acima foi “CINV” (chemotherapy-induced nausea and vomiting). Desta pesquisa resultaram 66 artigos. Foram excluídos os artigos que se referiam a substâncias naturais usadas como antieméticos, aplicações transdérmicas, acupuntura, artigos que se referiam a crianças, realizados noutras culturas com regimes terapêuticos diferentes (indianos, coreanos), realizados com o intuito de avaliar apenas o controlo das náuseas, estudos sobre fatores de risco, tumores hematológicos ou com o objetivo principal de detetar reação de hipersensibilidade aos quimioterápicos e ainda estudos sem grupo de controlo.

Também foram consultadas outras referências bibliográficas citadas em artigos resultantes desta pesquisa.

Mecanismos da emese induzida pela quimioterapia

Com a evolução da investigação nas últimas décadas, foi possível compreender os mecanismos que despoletam a emese no contexto da quimioterapia. Os quimioterápicos podem induzir a emese interagindo com circuitos relacionados com o sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP).

O mecanismo mais conhecido da indução da emese é aquele em que os fármacos antineoplásicos administrados ao libertarem radicais livres causam a libertação de mediadores, nomeadamente a serotonina por parte das células neuroendócrinas do intestino delgado proximal, traduzindo-se na via periférica deste processo. Este neurotransmissor liga-se ao seu recetor 5-hidroxitriptamina ou serotonina tipo 3 (5-HT₃) e, através das fibras vagais aferentes, o estímulo atinge a região dorsal do tronco cerebral, iniciando-se a via central. Aqui, alcançam o núcleo do trato solitário e a área postrema (em menor extensão), que constituem o complexo vagal dorsal. Nesta região temos também recetores HT₃ mas além destes temos outros implicados na indução da emese, que incluem os recetores da dopamina e da neurocinina-1 (NK-1), tendo como neurotransmissores a dopamina e a substância P respetivamente.^{5,6,7}

A partir do complexo vagal dorsal, emergem fibras eferentes para a região ventral do tronco cerebral de onde saem estímulos para os órgãos e sistemas envolvidos na emese.^{5,6,7}

Em anexo, na figura 1, encontra-se representada a patofisiologia da CINV, com referência ao local de ação de alguns antieméticos.⁸

Sabe-se que a via periférica está principalmente relacionada com a emese aguda, enquanto que a via central está maioritariamente relacionada com a emese tardia.

Outros recetores (como da substância P, colecistocinina e prostaglandinas) estão presentes nos terminais aferentes vagais, no entanto a extensão do seu envolvimento na via periférica é desconhecida.⁶

A área postrema localizada no bulbo raquidiano, na extremidade caudal do quarto ventrículo é outra estrutura importante no mecanismo da indução da emese, que dada esta localização é sensível a estímulos eméticos quer do sangue, quer do líquido cefalorraquidiano.⁹ É considerada a “chemoreceptor trigger zone”¹⁰. Ao fazer parte do complexo vagal dorsal, provavelmente a sua ativação leva à emese pela sua projeção no núcleo do trato solitário. Este pode ser um ponto comum aos dois mecanismos que por entradas diferentes culminam na emese.^{9,11}

Estudos demonstraram que lesões desta estrutura impedem a emese, à maioria, mas não a todos os fármacos emetogénicos.¹⁰ Por isso, esta não é essencial para a indução da emese.

Existem dados pouco estabelecidos em relação à amígdala e outras estruturas temporais como fazendo parte de outros mecanismos de emese.

Tipos de emese¹²

Podemos classificar a emese induzida pela quimioterapia conforme o momento do seu aparecimento em relação ao tratamento.

A CINV é habitualmente dividida em aguda, tardia, antecipatória, irruptiva e refratária.

A **emese aguda** verifica-se minutos ou horas após o início da administração do quimioterápico e cessa geralmente dentro de 24 horas. O seu pico ocorre dentro de 5-6 horas.

A **emese tardia** ocorre 24 horas depois da administração da quimioterapia. Fármacos conhecidos como associados a este tipo de emese são por exemplo a cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida e/ou doxorubicina. No caso da cisplatina o máximo da intensidade da emese dá-se 48 a 72 horas após a sua administração e pode durar vários dias (6 a 7 dias).

A **emese antecipatória** ocorre antes do doente receber o novo ciclo de quimioterapia. Comumente ocorre após episódios náuseas/emese em ciclos anteriores.

Emese irruptiva diz respeito aos episódios que ocorrem mesmo tendo sido feita profilaxia, e em que é necessária terapêutica “de resgate” com fármacos antieméticos.

No caso da **emese refratária**, esta refere-se à emese que ocorre nos ciclos de quimioterapia subsequentes quando é feita profilaxia antiemética e/ou resgate em ciclos prévios, e não foram efetivos.

Emetogenicidade dos fármacos em Oncologia

Hesketh et al., foi o primeiro a propor uma classificação para a emetogenicidade dos fármacos usados na quimioterapia, com o intuito principal de fornecer uma ferramenta para a elaboração de guidelines dos antieméticos. Foi desenvolvido um sistema de classificação para a emese aguda, tendo em conta a dose, taxa e via de administração. Daqui resultaram cinco níveis de emetogenicidade de acordo com a percentagem de doentes que apresentam emese na ausência de profilaxia antiemética: nível 1 (<10% dos doentes experienciaram emese), nível 2 (10-30%), nível 3 (>30-60%), nível 4 (>60-90%) e, por fim, nível 5 (>90%).¹³

Apesar das limitações dos esquemas de classificação emetogénica propostos até essa altura, havia necessidade de concordar com um esquema de trabalho que pudesse ser empregado para recomendações de tratamento e para definir o potencial emetogénico em ensaios clínicos.

Definir a emetogenicidade de novos agentes antineoplásicos é um desafio, uma vez que esses dados geralmente não são registados de forma confiável durante o desenvolvimento precoce dos medicamentos.

Mais tarde, Grunberg et al., propuseram uma modificação desta classificação, baseada na emetogenicidade intrínseca dos fármacos individuais. Tanto os fármacos administrados por via intravenosa como oral foram divididos em quatro graus de emetogenicidade conforme a incidência de emese: alta (>90%, HEC – highly emetogenic chemotherapy), moderada (30-90%, MEC – moderately emetogenic chemotherapy), baixa (10-30%) e mínima (<10%). Como os fármacos orais têm vindo a ser prescritos por vários dias ou semanas, o grau/potencial de emetogenicidade só pode ser avaliado por todo o período, sem distinção entre emese aguda ou tardia, e os regimes antieméticos tendem a diferir dos recomendados para agentes intravenosos de dose única.¹⁴

Em anexo encontra-se a mais recente tabela (I) do potencial emetogénico dos agentes antineoplásicos, reproduzida das diretrizes de 2016 da Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society for Medical Oncology (MASCC/ESMO) sobre antieméticos.¹⁵

Antieméticos usados na prática clínica

Antagonistas do recetor da dopamina

A base da terapêutica antiemética teve início com os antagonistas da dopamina, como a metoclopramida, proclorperazina e haloperidol.¹⁶

A cisplatina mostrou ser um fármaco com alta emetogenicidade (especialmente causando emese aguda), o que se tornou um desafio e potenciou novos ensaios com o objetivo de reduzir a dramática incidência da emese induzida pela mesma. Ensaios desenvolvidos por Gralla et al. provaram que a metoclopramida endovenosa em altas doses tinha uma atividade antiemética marcada em comparação com o placebo ou a proclorperazina, em doentes tratados com cisplatina. Além disso, mostrou ser um antiemético promissor devido aos seus efeitos laterais minor, com episódios de sedação frequentes, alguns de diarreia, e reações extrapiramidais verificadas em apenas um doente.^{16,17}

Os corticosteroides, como a dexametasona (DEX), reconhecidos como fármacos antieméticos em 1981¹⁸, depois do reconhecimento da metoclopramida em altas doses como eficaz terapêutica antiemética, passaram a ser combinados com a mesma constituindo assim o *standard* da prevenção da emese induzida pela quimioterapia.¹⁶

Antagonistas do recetor da serotonina

Esta classe de fármacos atua no SNP e no SNC, visto a serotonina estar envolvida na via periférica e central da indução da emese pela quimioterapia. Dividimos esta classe em antagonistas da serotonina de 1ª geração e de 2ª geração. Este grupo de fármacos é usado na prevenção da CINV em regimes de quimioterapia de emetogenicidade moderada e alta.

Os antagonistas do recetor 5-HT₃ de 1ª geração incluem: ondansetrom, dolasetrom, granisetrom e tropisetrom com semividas entre três a nove horas. Todos eles com eficácia semelhante nas doses recomendadas e com aumento significativo desta quando associados com corticosteroides.¹⁹ Além disso, são igualmente eficazes quer administrados por via oral, quer por via endovenosa.²⁰ São adequados na prevenção da emese aguda, porém mostram resultados pouco satisfatórios em relação à prevenção da emese tardia.²¹

Os antagonistas do recetor da serotonina de 2ª geração incluem o palonossetrom que, comparando com os anteriores, apresenta uma semivida muito superior, de 40 horas e uma grande afinidade para o recetor 5-HT₃.²² Estudos de fase III^{23,24} demonstraram que apresenta resultados superiores quando comparado com os outros antagonistas mais antigos, os de 1ª geração. E, mais tarde, comprovou-se que em doentes a fazer fármacos com elevado grau emetogénico, o palonossetrom associado à dexametasona tem eficácia não inferior aos antagonistas de 1ª geração associados à dexametasona na prevenção da emese aguda, mas que apresenta maior eficácia na prevenção da emese tardia.^{25,26}

As diferenças nas semividas nestes fármacos são importantes no que se refere à dosagem e indicação. Sendo que os de 1ª geração são habitualmente usados para tratamento da CINV aguda, pois exercem o seu efeito antiemético maioritariamente nas fibras aferentes vagais abdominais, já o palonossetrom demonstra eficácia na emese tardia.

O palonossetrom oral não mostrou inferioridade em relação ao palonossetrom intravenoso na prevenção da CINV em doentes sob regime HEC.²⁷

APF530 trata-se de uma forma do granisetrom de libertação prolongada, este, em comparação com o palonossetrom, num subgrupo de doentes com cancro da mama, mostrou ter atividade similar na prevenção da CINV aguda e tardia, estando os doentes a receber MEC ou HEC, mesmo ao longo de quatro ciclos de quimioterapia.²⁸ Assim, uma única injeção subcutânea de APF530 pode ser uma alternativa ao palonossetrom intravenoso na prevenção da CINV, sem consequências negativas a nível do perfil de segurança.

Noutro estudo²⁹ em que se compara o APF530 vs ondansetrom, ambos em regime antiemético triplo – ou seja, associados a um antagonista do recetor da neurocinina-1 e à dexametasona – o primeiro conseguiu controlo superior na fase tardia da CINV em doentes a receber HEC. A eficácia do APF530 resulta da sua fórmula de libertação prolongada, que proporciona libertação sustentada dentro de concentrações terapêuticas do granisetrom por cinco ou mais dias.

Antagonistas do recetor da neurocinina-1

Mesmo após a descoberta dos antagonistas dos recetores da serotonina, dos corticosteroides e do seu uso, doentes sujeitos a regimes de quimioterapia com elevada ou moderada emetogenicidade continuavam a experimentar emese tardia.³⁰

O aprepitant foi o primeiro fármaco desta classe a ser aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2003. A associação do aprepitant com o regime prévio para prevenção da CINV, ou seja, antagonistas do recetor 5-HT₃ e dexametasona em doentes a receber quimioterapia com emetogenicidade elevada demonstrou uma melhoria na taxa de resposta completa (ausência de emese, ausência de terapia de resgate) da CINV aguda. Melhorou a resposta no que se refere à CINV tardia, quando usado em combinação com dexametasona, quando comparado com o placebo ou com o uso da dexametasona isolada.³¹

Estudos de fase III em doentes a receber HEC, demonstraram eficácia superior no controlo da CINV quando o aprepitant era associado ao ondansetrom e à dexametasona, comparando com o uso de ondansetrom em associação com a dexametasona.^{32,33}

A forma intravenosa do aprepitant, o fosaprepitant, é aprovada mais tarde em 2008 pela FDA. Este é rapidamente convertido em aprepitant após 30 minutos da administração.

Tratando-se o aprepitant um inibidor moderado do citocromo P450, da isoenzima CYP3A4, vai reduzir a capacidade desta de metabolizar outros fármacos como a dexametasona e, desta forma, a dose de dexametasona deve ser reduzida quando combinada com o aprepitant.

Num estudo multicêntrico de fase III³⁴, a terapia de combinação incluindo aprepitant/fosaprepitant (+ antagonista do recetor 5-HT₃ + dexametasona) mostrou-se também mais efetiva do que o controlo (antagonista do recetor 5-HT₃ + dexametasona) na profilaxia da CINV em doentes com cancro colorretal sob terapia com oxaliplatina (regime de moderado potencial emetogénico).

Por outro lado, num estudo prospetivo levado a cabo por Kusagaya et al.³⁵, em que se avalia o benefício de adicionar o aprepitant a um regime profilático duplo (palonossetrom + dexametasona) em doentes com cancro do pulmão de pequenas células avançado, a receber quimioterapia de base com carboplatina, as taxas de resposta completa (ausência de emese e de necessidade de terapia de resgate) na fase aguda, tardia e no geral foram similares entre os grupos que fizeram terapia dupla e tripla.

Um estudo de fase II³⁶ pretendeu avaliar a eficácia do aprepitant como segunda terapia de resgate. Então, em doentes que tinham recebido MEC e desenvolveram CINV irruptiva apesar da terapia profilática antiemética sem aprepitant, foram tratados com terapia de resgate escolhida pelos médicos. A quem essa terapia falhasse foi dado aprepitant como segundo resgate. Um dos pontos avaliados neste estudo era a proporção de doentes a requererem o aprepitant como segunda terapia de resgate e se

este seria bem sucedido (successful rescue - SR). SR foi definido como ausência de emese e ausência necessidade de outra terapia de resgate por 48h após o início do aprepitant.

Dos 80 doentes elegíveis para este estudo, 38 (47,5%) desenvolveram emese irruptiva e receberam a primeira terapia de resgate. O primeiro resgate foi ineficaz em 29 doentes (76,3%) e estes receberam a segunda terapia de resgate, o aprepitant. 13 (44,8%) dos 29 doentes (16,3% do total dos doentes) satisfizeram os critérios de SR. A taxa de resgate bem sucedido (SR) nos doentes tratados com aprepitant foi 44,8% (intervalo de confiança de 95%: 26,4-64,4). Uma vez que o limite inferior do intervalo de confiança é 26,4%, a SR foi abaixo do esperado. Apesar disso, o aprepitant parece ser mais efetivo do que outros fármacos de resgate. Acrescenta-se ainda que o aprepitant foi bem tolerado quando dado como terapia de resgate.³⁶

Através de um estudo prospetivo multicêntrico³⁷, em doentes com cancro da mama localizado sob regime com docetaxel-ciclofosfamida, pretendeu-se avaliar o efeito da profilaxia antiemética na CINV e a eficácia do aprepitant nos doentes resistentes. No primeiro ciclo a terapia antiemética baseou-se nas guidelines da MASCC – dexametasona por três dias e um antagonista do recetor 5-HT₃ no dia um. Os doentes que não obtivessem resposta completa (ausência de emese e de medicação de resgate nas primeiras 120h) no ciclo um, entraram num estudo distinto para avaliar a eficácia do aprepitant no segundo ciclo. Os questionários FLIE foram preenchidos em ambos os ciclos.

Dos doentes do ciclo um, 87% (161 doentes) alcançaram resposta completa. 23 doentes foram medicados com aprepitant no segundo ciclo e 12 obtiveram resposta completa (52,2%, intervalo de confiança de 95%: 31,8-72,6). A ausência de resposta completa refletiu-se na qualidade de vida em ambos os ciclos. Concluiu-se que as guidelines aplicadas neste caso são responsáveis por uma baixa incidência de CINV e que o aprepitant foi efetivo na prevenção secundária da mesma, aumentando a taxa de resposta completa numa proporção significativa de doentes e, desta forma, parece ser uma escolha efetiva e razoável como terapia de resgate em doentes tratados com quimioterapia de moderado potencial emetogénico.³⁷

De notar que o tamanho reduzido da amostra não permitiu a identificação de fatores preditivos de resistência à profilaxia antiemética.

Quanto ao fosaprepitant, Weinstein et al.³⁸, foram os primeiros a demonstrar que uma única dose intravenosa do fosaprepitant adicionada a um antagonista do recetor 5-HT₃ + dexametasona realizados apenas no dia um da quimioterapia, possui controlo superior

na CINV tardia em doentes a fazer MEC não antraciclina-ciclofosfamida comparativamente ao regime *standard* profilático de três dias. Pelo contrário, não melhorou a taxa de resposta completa na fase aguda da CINV. O fosaprepitant foi bem tolerado e, apesar de em estudos anteriores os efeitos adversos no local da punção terem sido elevados com o uso de fosaprepitant, neste estudo foram apenas registados três casos de tromboflebites no local da punção nesse grupo (com N=508). Assim, este estudo mostrou a conveniência de administrar uma dose única de fosaprepitant em regime triplo antes de iniciar a MEC. Não tendo sido realizado com o intuito de ver as diferenças a nível do tratamento entre os dois grupos, devido à grande heterogeneidade da população MEC que, contrariamente à HEC que apresenta um potencial de emetogenicidade mais uniforme, o risco de emese na população MEC varia entre 30-90%, como referido anteriormente, e é influenciado por fatores como a sequência da quimioterapia, dose, entre outros.

Corticosteroides – Dexametasona

A dexametasona é um dos fármacos mais estudados como antiemético, apesar do mecanismo de ação dos corticosteroides como antieméticos permanecer desconhecido.

Os corticosteroides usados isoladamente são efetivos na prevenção da emese induzida pela quimioterapia de baixo grau emetogénico, sendo necessário a sua associação com os antagonistas dos recetores 5-HT₃ e NK-1 para esquemas terapêuticos de moderado a elevado grau emetogénico. Mostraram-se eficazes tanto na prevenção da emese aguda como da emese tardia.³⁹ No que se refere à emese aguda, a dose de dexametasona é de 20mg⁴⁰ para esquemas de elevado potencial emetogénico e de 8mg⁴¹ para esquemas de moderado potencial. As doses para a emese tardia estão pouco especificadas até então.

Um estudo de fase II⁴² em doentes com cancro da mama a receber HEC sugere que doentes a fazer antagonista do recetor 5-HT₃ (palonossetrom) e antagonista do recetor NK-1 (aprepitant) não existe diferença significativa entre administrar dexametasona apenas no dia um da quimioterapia versus administrar durante três dias, o que sugere que o efeito antiemético da dexametasona administrada durante três dias pode ser substituído pela dexametasona administrada durante o dia um e, dessa forma, seriam reduzidos os efeitos adversos associados aos corticosteroides. A limitação major deste estudo foi o facto de se tratar de uma amostra reduzida.

As guidelines da ESMO, MASCC, American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e Japan Society of Clinical Oncology

(JSCO) recomendam que os corticosteroides devem ser administrados durante vários dias para o controlo da CINV associada à HEC. Apesar de não existirem efeitos adversos severos devidos à administração de corticosteroides neste estudo, o controlo da CINV pode ser possível com o aprepitant e o palonossetrom, reduzindo o uso de dexametasona que pode ser benéfico.⁴² Deve ter-se sempre em atenção que os corticosteroides devem ser administrados tendo em conta a sua eficácia e efeitos laterais.

Aapro et al.⁴³, também tinham verificado que a dexametasona administrada no dia um em doentes com cancro da mama a receber quimioterapia era equivalente à administração durante os dias 1-3.

Foram encontrados resultados similares noutros estudos.^{44,45,46} Contudo, esse regime pode não ser efetivo nem propiciar controlo suficiente em doentes que apresentem fatores de risco que os tornem vulneráveis a taxas de resposta menos satisfatórias, como por exemplo: hiperemese gravídica ou doenças do movimento.⁴⁷ Portanto, a possibilidade dessa eficácia ser reduzida usando dexametasona no dia um e não durante três dias não pode ser colocada de lado e requiere futuras investigações.

Outros

Outros fármacos com potencial antiemético são a gabapentina, butirofenonas, fenotiazinas e canabinoides (dronabinol e nabilona). Não têm muita eficácia comparativamente com os antieméticos falados anteriormente e apresentam alguns efeitos secundários, por isso, são mais usados quando os antagonistas da serotonina, NK-1 e dexametasona não são tolerados.

Novos fármacos antieméticos

NEPA

No ano de 2014 a FDA aprovou um novo antiemético, denominado NEPA, que contém 300mg de netupitant e 0,5mg de palonossetrom.

Netupitant apresenta uma semivida de 90 horas e uma afinidade de ligação ao recetor da neurocinina-1 elevada, e tal como o aprepitant inibe a CYP3A4, por isso, a dose de dexametasona também deve ser reduzida quando usados em combinação.

Em estudos com doentes a receber quimioterapia com elevado potencial emetogénico, a prevenção da CINV com NEPA-dexametasona mostrou ter eficácia superior comparativamente ao uso de palonossetrom-dexametasona, na fase aguda, tardia e em todas as fases no geral.⁴⁸ O mesmo foi verificado em doentes a receber quimioterapia de moderado potencial emetogénico.⁴⁹

Após o desenvolvimento do NEPA, o primeiro fármaco antiemético de combinação, foram desenvolvidos outros estudos para melhor conhecimento dos seus efeitos e utilidade.

Gralla et al.⁵⁰, desenvolveram um estudo de fase III, de forma a avaliar a eficácia e segurança do NEPA na profilaxia da CINV ao longo de ciclos repetidos de quimioterapia. O estudo envolveu cerca de 413 doentes, que eram medicados com NEPA + dexametasona oral no dia um. O grupo de controlo foi medicado com aprepitant oral + dexametasona + palonossetrom no dia um, e aprepitant oral nos dias dois e três. Nos doentes a fazer HEC a dexametasona foi administrada nos dias um a quatro, enquanto que no caso de MEC apenas no dia um. A segurança foi avaliada essencialmente pelos efeitos adversos, incluindo efeitos laterais a nível cardíaco, e a eficácia através da taxa de resposta completa (ausência de emese, ausência de medicação de resgate).

Os doentes no total completaram 1961 ciclos de quimioterapia (76% moderado potencial emetogénico, 24% elevado potencial), com 75% completando quatro ou mais ciclos. A incidência/ tipo de efeitos adversos foi comparável entre grupos. Os efeitos adversos mais frequentemente associados ao NEPA foram obstipação (3,6%) e cefaleias (1%). Porém, não houve indicação de que os efeitos aumentassem ao longo dos ciclos. A maioria, foram ligeiros ou moderados e não se documentou problemas no que se refere à segurança cardíaca baseada nos efeitos adversos e em eletrocardiogramas.⁵⁰

No geral (0-120h) a taxa de resposta completa no ciclo um foi 81% para o NEPA e 76% para o aprepitant + palonossetrom. A eficácia foi mantida ao longo dos ciclos.⁵⁰

Assim, conclui-se que uma única dose de NEPA é segura, eficaz e bem tolerada, em múltiplos ciclos de quimioterapia de elevado/moderado potencial emetogénico. Posteriormente, Aapro et al., demonstrou resultados similares aos de Gralla.

Aapro et al., realizaram um estudo de fase III⁵¹ também com o objetivo de avaliar a efetividade e segurança do uso de NEPA no controlo da CINV ao longo de vários ciclos de quimioterapia, porém com maior número de doentes e com algumas diferenças. Foi comparado NEPA (oral) vs palonossetrom (oral), essencialmente em doentes do sexo feminino com cancro da mama (98%), a receber regimes de antraciclina/ciclofosfamida (combinação com alto potencial emetogénico). Ambos os grupos foram também

medicados com dexametasona no dia um. No primeiro ciclo foi avaliada a eficácia pela taxa de resposta completa (sem emese e sem medicação de resgate), assim como nos ciclos subsequentes (2-4). Dos 1455 doentes randomizados, 1286 (88%) participaram ao longo dos vários ciclos, 76% completaram quatro ou mais ciclos. A proporção de doentes com resposta completa foi significativamente maior no grupo NEPA do que no palonossetrom nos 1-4 ciclos, sendo que a percentagem cumulativa de resposta completa sustentada ao longo dos quatro ciclos foi superior no grupo NEPA, tendo este sido bem tolerado ao longo dos mesmos. O controlo das náuseas não foi tão positivo como aquele verificado na emese.

No global, a incidência, frequência, tipo e intensidade dos efeitos adversos associados ao tratamento foram comparáveis em ambos os grupos durante os múltiplos ciclos. Assim, o NEPA foi bem tolerado ao longo dos ciclos de quimioterapia, e não existiram evidências de que haja aumento dos efeitos laterais ao longo dos ciclos ou preocupações a nível da segurança cardíaca de qualquer fármaco. A incidência de efeitos adversos foi baixa e nenhuma obrigou a descontinuação da terapêutica, não havendo ocorrência de efeitos graves associados à terapêutica ou morte nos doentes medicados com NEPA. O NEPA mostrou, mais uma vez, ser promissor e representar um avanço nas opções do tratamento antiemético.⁵¹

Rugo et al.⁵², através de uma subanálise de dois estudos de fase III, concluiu também que a administração de uma dose única de NEPA + DEX era uma opção efetiva na prevenção da CINV em doentes com cancro da mama sob regime quimioterápico com antraciclina-ciclofosfamida/ não antraciclina-ciclofosfamida, ao longo de múltiplos ciclos de quimioterapia.

Como o NEPA é a primeira combinação fixa oral de um antagonista do recetor 5-HT₃ e um antagonista do recetor da neurocinina-1, e provou ter eficácia clínica assim como segurança na prevenção da CINV dos regimes HEC e MEC, este providencia uma forma conveniente de seguir as guidelines, melhorar a adesão dos doentes e minimizar a necessidade de recorrer a medicação de resgate.

As guidelines recomendam a utilização de terapia tripla – antagonista do recetor NK-1 + antagonista do recetor 5-HT₃ + DEX – a doentes a fazer quimioterapia de elevado potencial emetogénico (ou na combinação de antraciclina + ciclofosfamida). Porém no que se refere aos casos de moderado potencial é controverso se um antagonista do recetor NK-1 deve ser adicionado ao regime, com inconsistências entre as diferentes normas de orientação clínica.

A carboplatina é classificada como de moderado potencial emetogénico, através da experiência clínica e investigação foi sugerido que esta teria um potencial maior do que o que se pensava inicialmente e que, dessa forma, beneficiaria de um regime que inclui-se um antagonista do recetor NK-1.

Jordan et al. (2016) ⁵³, pretenderam avaliar, através de um estudo de fase III, a eficácia de incorporar um antagonista do recetor NK-1, num subgrupo de doentes a fazer carboplatina. Do total do estudo, cerca de 196 doentes encontravam-se a fazer carboplatina (47%), estes doentes foram aleatoriamente distribuídos por dois grupos: 145 doentes NEPA + DEX; 51 aprepitant + palonossetrom + DEX. O aprepitant foi incluído no grupo de controlo para ajudar a interpretar quaisquer resultados inesperados na segurança do NEPA.

Os resultados foram semelhantes entre os ciclos 1-4 no geral (0-120h), com taxas de resposta completa (sem emese, sem terapia de resgate) do NEPA (80,91,92 e 93%) e aprepitant (82,88,88 e 90%). As taxas de “ausência de náuseas significativas” foram também semelhantes entre os dois grupos.⁵³

Deste modo, as taxas de reposta foram semelhantes em ambos os regimes, com resultados consistentes com alguns estudos prévios. E deve considerar-se a inclusão de um antagonista do recetor NK-1 em terapia tripla nos doentes a fazer carboplatina.

Antagonistas do recetor da neurocinina-1 - Rolapitant

Rolapitant é o fármaco desta classe mais recentemente aprovado pela FDA (Setembro de 2015). Esta substância liga-se ao recetor NK-1 com alta afinidade, mantendo mais de 90% desta ligação até cinco dias, após uma dose de 180mg. Não se trata de um indutor ou inibidor do CYP3A4. Apresenta uma semivida de aproximadamente sete dias, o que sugere que uma única dose pode ser suficiente para prevenir a CINV durante todo o período de risco da sua ocorrência (0-120h).⁵⁴

Um estudo conduzido por Rapoport et al.⁵⁵, pretendeu avaliar a eficácia e a segurança de quatro diferentes doses de rolapitant na prevenção da CINV sob regime de elevado potencial emetogénico.

Este estudo foi realizado em doentes a fazer cisplatina ($\geq 70\text{mg/m}^2$), e receberam 9, 22.5, 90 ou 180 mg de rolapitant oral, ou placebo, com ondansetrom e dexametasona no dia um da quimioterapia.⁵⁵

Foi avaliada a taxa de resposta completa (sem emese, sem medicação de resgate) no geral (0 até 120h) no ciclo um. Outros pontos de avaliação foram a taxa de resposta

completa tardia (24-120h) e na fase aguda (0-24h), ausência de emese, de náuseas significativas e ausência de náuseas.⁵⁵

454 doentes foram randomizados e todas as doses do rolapitant melhoraram a taxa de resposta completa com o melhor benefício registado com a dose de 180mg vs o controlo ativo no geral (62,5 e 46,7%, $p=0,032$), na fase aguda (87,6 vs 66,7%, $p=0,001$) e na fase tardia (63,6 vs. 48,9%, $p=0,045$).⁵⁵

Todas as doses de rolapitant foram bem toleradas e mostraram uma grande melhoria nas taxas de resposta completa, sendo que o rolapitant de 180mg mostrou ter eficácia clínica significativa na prevenção da CINV no geral, fase tardia e fase aguda nos doentes a receber terapia HEC.⁵⁵

Dois estudos multicêntricos de fase III⁵⁴ foram realizados em cerca de 1087 doentes a fazer quimioterapia com elevado potencial emetogénico, nomeadamente cisplatina, em que foram randomizados para fazerem 180mg de rolapitant oral ou placebo, cerca de 1-2h antes da quimioterapia. Todos foram medicados com granisetrom (10µg/kg – intravenoso) e dexametasona (20mg – oral) no primeiro dia, e dexametasona (20mg - oral) duas vezes por dia, do 2º-4º dia. ⁵⁴

Os doentes que foram medicados com rolapitant obtiveram uma taxa de resposta completa (ausência de emese, sem necessidade de medicação de resgate durante 120h) superior na emese tardia (71 vs 60%) ao outro grupo que não foi medicado com rolapitant.⁵⁴

Noutro estudo, em que os doentes foram submetidos a quimioterápicos de emetogenicidade moderada, os resultados foram semelhantes com taxas de resposta completa na emese tardia de 71% vs 62% nos que não receberam rolapitant.⁵⁶

O mesmo foi demonstrado num subgrupo específico de doentes a realizar quimioterapia à base de carboplatina (moderado grau de emetogenicidade).⁵⁷

Ao longo de múltiplos ciclos de quimioterapia de moderado e elevado potencial emetogénico⁵⁸, o rolapitant, comparado com o controlo, mostrou também ser superior na profilaxia da CINV e na redução da emese e das náuseas, tendo sido bem tolerado e interferindo na qualidade de vida positivamente.

Através do questionário FLIE foi avaliado o impacto do uso de rolapitant em doentes em regime de moderado e elevado potencial emetogénico. Em três estudos de fase III⁵⁹, estes pacientes foram aleatoriamente distribuídos para fazer rolapitant + antagonista da 5-HT₃ + DEX ou, placebo + antagonista 5-HT₃ + DEX. Estes doentes preenchem o questionário no dia seis do ciclo um, sendo os *endpoints* o score FLIE total, náuseas e

emese, e a proporção de doentes sem impacto na vida diária (score total >108 [intervalo 18-126]).

Quanto aos doentes a receber terapia de elevado potencial emetogénico: o rolapitant melhorou significativamente o score FLIE total (114,5 vs 109,3, $p < 0,001$), score náuseas (55,3 vs 53,5, $p < 0,05$), score emese (59,2 vs 55,8, $p < 0,001$) versus controlo. Os resultados foram similares na emetogenicidade moderada/antraciclina e ciclofosfamida: score FLIE total (112,7 vs 108,6, $p < 0,001$), score náuseas (54,1 vs 52,3, $p < 0,05$) e score da emese (58,6 vs 56,3, $p < 0,001$). Uma grande proporção de doentes neste regime quimioterápico relatou não haver impacto na vida diária (score FLIE total >108) com rolapitant vs o controlo (73,2 vs 67,4, $p = 0,027$).⁵⁹

Conclui-se assim que o rolapitant, melhora a qualidade de vida em doentes tanto em regimes de moderado como de elevado potencial emetogénico, diminuindo o impacto negativo que a CINV tem na qualidade de vida destes.⁵⁹

As limitações deste estudo incluem o facto de o questionário ser breve e não incluir alguns efeitos adversos como a fadiga, não ter sido preenchido no início, o que fez com que a melhoria ao longo do tempo não pudesse ser avaliada, apesar desse ponto não fazer parte dos objetivos deste estudo.

A melhoria na qualidade de vida dos doentes foi também demonstrada com outros antagonistas do recetor NK-1, netupitant e aprepitant, usando o mesmo questionário.^{60,61}

Olanzapina

É um antipsicótico atípico, que antagoniza múltiplos quimiorrecetores como da dopamina, da serotonina, histamina, entre outros. Tem uma forte afinidade para o recetor 5-HT₃ e uma semivida superior aos antagonistas do mesmo⁶². Em 2014 foi incorporada nas guidelines dos antieméticos da NCCN.

A olanzapina demonstrou ser eficaz na prevenção da emese aguda e tardia, em doentes a receber terapia de alto e moderado grau emetogénico.⁶³

Em estudos de fase III em que é comparada com o aprepitant, ambos em associação com dexametasona e palonossetrom, mostrou ter eficácia similar, tanto no controlo da emese aguda, como da tardia em doentes a receber terapia de elevado potencial emetogénico. Por outro lado, foi mais efetiva no controlo dos episódios de náuseas na fase tardia.⁶⁴

Além disso, comprovou ser significativamente melhor no controlo da emese irruptiva em comparação com a metoclopramida, em doentes sob terapias de elevado grau emetogénico.⁶⁵

Um estudo randomizado comparou a efetividade da olanzapina, palonossetrom e ondansetrom no tratamento da CINV irruptiva em doentes submetidos a transplante de células hematopoiéticas. 62 doentes foram aleatoriamente distribuídos a fazerem ondansetrom 32mg endovenoso durante 24h ou olanzapina 10mg orodispersível/dia + ondansetrom 8mg endovenoso três vezes por dia ou uma dose única de palonossetrom 0,25mg endovenoso, em vez de ondansetrom. Este estudo, apesar de se tratar de uma amostra reduzida e um grupo específico de doentes, mostrou resultados similares com o anterior, sendo que a olanzapina foi mais efetiva no tratamento da emese irruptiva. Além disso, uma única dose de palonossetrom reduziu significativamente as náuseas após 24h.⁶⁶

A olanzapina em combinação com o ondansetrom⁶⁷ mostrou também maior efetividade do que o ondansetrom isoladamente na prevenção da CINV em doentes com cancro do pulmão não pequenas células, particularmente na fase tardia.

Foi desenvolvido um estudo cujo objetivo era demonstrar o efeito preventivo da olanzapina na CINV causada por regime HEC quando combinada com o regime antiemético *standard*.⁶⁸

Doentes com cancro ginecológico a receber terapia com cisplatina com náuseas grau dois ou três (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTCAE), em todas as fases no geral (0-120h depois da quimioterapia), apesar da terapia antiemética *standard* (antagonista do recetor 5-HT₃, antagonista NK-1 e DEX) foram propostos para este estudo. Nos ciclos seguintes, aqueles que desenvolveram náuseas grau dois ou três, receberam olanzapina com a terapia antiemética *standard*. 5mg de olanzapina foram administradas durante sete dias (desde o dia antes da quimioterapia). A efetividade da olanzapina foi avaliada retrospectivamente e 50 doentes foram elegíveis para o estudo. A taxa de controlo das náuseas com a olanzapina melhorou de 58% para 98% na fase aguda e, de 2% para 94% na fase tardia. No geral, a taxa de controlo das náuseas aumentou de 0 para 92%, o que foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$).⁶⁸

O uso combinado da olanzapina com a terapia antiemética *standard* mostrou melhorias no controlo das náuseas refratárias. A referir, das limitações do estudo, temos o facto de se tratar de um estudo retrospectivo e de englobar uma pequena amostra de doentes, além do facto de as náuseas terem sido avaliadas por profissionais de saúde e não pelos próprios doentes. Apesar dos autores acreditarem que não existiriam diferenças

significativas se fossem os próprios doentes a fazê-lo, uma ferramenta de avaliação como um diário do doente para que pudesse fazer a sua própria avaliação seria útil. Outra limitação foi o facto de ainda não ser conhecida a dose de olanzapina ideal, sendo que alguns doentes reportaram sonolência e a sua dose teve de ser reduzida, em oposição, outro doente teve de aumentar muito mais a dose devido às náuseas intensas.⁶⁸ Era necessário verificar se o mesmo acontece em doentes com outros tipos de neoplasia, visto este estudo ter sido feito em doentes com cancro ginecológico.

Noutro estudo, 229 doentes a receber HEC e MEC foram randomizados a fazer olanzapina ou um antagonista do recetor 5-HT₃.⁶⁹ Os doentes preencheram um questionário relativo à CINV nos dias um a cinco pós-quimioterapia, e outro relativo à qualidade de vida nos dias zero e seis.

As taxas de resposta completa no que se refere às náuseas foram significativamente superiores no grupo da olanzapina (76,85% vs 46,2%, $p < 0,05$) e na emese tardia (84,3% vs 67,6%, $p < 0,05$), mas não na emese aguda. As taxas de resposta completa para náuseas e emese foram também superiores no grupo da olanzapina nos cinco dias subsequentes à quimioterapia.⁶⁹

Quanto à qualidade de vida, depois da quimioterapia, o estado geral, a capacidade emocional e insónias melhoraram no grupo da olanzapina mas pioraram no outro grupo, com a capacidade cognitiva e a perda de apetite inalteradas. Além do mais, houve melhoria do funcionamento social, da fadiga e perda de apetite com o uso da olanzapina.⁶⁹ Conclui-se assim que a olanzapina melhora a qualidade de vida dos doentes, em parte reduzindo a incidência de CINV tardia.

Um estudo de fase II avaliou a combinação da olanzapina com a terapia antiemética tripla, em doentes com cancro ginecológico a realizar terapia com cisplatina.⁷⁰

O achado mais importante do estudo foi que a combinação de quatro agentes antieméticos resultou em taxas de resposta completa no geral (ausência de emese e de terapia de resgate) $\geq 90\%$. Também o controlo da emese tardia aproximou-se do controlo da emese aguda, apesar de se ter conhecimento que o controlo da fase tardia é mais difícil do que da aguda.⁷⁰

Não existiram diferenças significativas entre o controlo da fase aguda e tardia no que se refere à taxa de resposta completa, taxa de ausência de emese, terapia de resgate e náuseas significativas. A taxa de controlo total (ausência de emese, resgate e de náuseas) e a taxa de ausência de náuseas foi significativamente diferente estatisticamente em cerca de 20% entre a fase aguda e tardia. No entanto, a taxa de

ausência de náuseas foi $\geq 80\%$ entre os dias um a quatro após administração da cisplatina, o que foi um bom resultado.⁷⁰

A adição de um quarto fármaco à terapêutica antiemética teve boa aceitabilidade. Apesar de 80% dos doentes ter tido sonolência grau um, nenhum descontinuou a terapêutica.⁷⁰

Devem ser tidas em consideração as limitações deste estudo que incluem o facto de se tratar de uma amostra reduzida constituída apenas por doentes com cancro ginecológico, pelo que não fica claro se os mesmos efeitos seriam atingidos em doentes do sexo masculino e noutros regimes quimioterápicos para outros tipos de cancro. A dose de cisplatina foi 50mg/m^2 na maioria dos doentes, portanto outros ensaios devem ser realizados quando se utilizam doses superiores de cisplatina para averiguar se os resultados são similares. Além do mais, não ficou claro qual seria a dose ótima para o controlo da CINV, mais uma vez, outros ensaios devem ser realizados nesse sentido.

Assim, o próximo passo será a realização de um estudo de fase III para avaliar a eficácia e a segurança de uma terapia com quatro fármacos antieméticos, em doentes a fazer HEC.

Emese induzida pela quimioterapia – ainda um problema?

Sabe-se que sem profilaxia, mais de 90% dos doentes a receber terapia de alto potencial emetogénico e cerca de 30-90% dos que recebem de moderado potencial, experienciariam emese.¹²

Em 1983⁷¹, antes do uso de profilaxia antiemética, a emese era considerada pelos doentes como o primeiro e mais terrível efeito adverso da quimioterapia, seguido pelas náuseas. Eram ambos tidos como os efeitos mais stressantes, considerando-os piores do que a fadiga, a depressão ou o impacto da quimioterapia na sua vida social.⁷²

Em contraste, já em 2014, num estudo levado a cabo por Russo et al.⁷³, os efeitos laterais percebidos pelos doentes como mais stressantes eram não físicos, como “afeta a minha família ou companheiro” em primeiro lugar, seguido do “cansado constantemente” e, em terceiro lugar “perda de cabelo”. A emese não foi considerada o maior problema, no entanto, as náuseas mantêm-se no top dez dos efeitos laterais percebidos pelos doentes como mais stressantes.

Este tipo de conhecimentos, como a percepção dos doentes dos efeitos da quimioterapia e de que forma poderia afetar a sua qualidade de vida, pode ser uma ferramenta a ser usada em fases de pré-tratamento para educação dos doentes e aconselhamento.

Grunberg et al. em 2004⁷⁴ demonstraram que a incidência da CINV tardia era subestimada cerca de 75% pelos médicos e enfermeiros em doentes submetidos a MEC e HEC. As náuseas tardias eram particularmente subestimadas em cerca de 21% depois da HEC e cerca de 28% depois da MEC.

Quase uma década depois, novamente Grunberg e os seus colaboradores⁷⁵, voltaram a constatar que a incidência da CINV era subestimada pelos profissionais de saúde, particularmente no que se refere à fase tardia. A administração da profilaxia em ambulatório pode contribuir para essa subestimação, visto que nos doentes que têm emese tardia em casa há maior probabilidade de não reportarem os sintomas. Além disso, estes frequentemente apresentam relutância em fazê-lo. Desta forma, devem ser desenvolvidas estratégias de comunicação no sentido de encorajar os doentes a serem responsáveis também pelo seu tratamento, compreenderem os benefícios e riscos dos regimes antieméticos e assim serem também participantes ativos no tratamento da sua doença.

Os antagonistas do recetor 5-HT₃, particularmente quando combinados com dexametasona, mostraram-se eficazes em reduzir a CINV nos pacientes submetidos a tratamentos de elevado e moderado potencial emetogénico, sendo o seu maior benefício verificado na emese aguda. A adição de um antagonista de recetor NK-1 ao regime anterior melhorou o controlo da CINV até a fase tardia e, dessa forma, este regime triplo é o recomendado nos doentes a fazer terapia de elevado potencial emetogénico e nalguns casos de moderado potencial.

Apesar do progresso registado, o controlo da CINV, particularmente, as náuseas na fase tardia são de difícil controlo^{76,77}. Sendo a CINV tardia considerada como a que tem maior impacto na qualidade de vida em comparação com a CINV que ocorre apenas na fase aguda.^{78,79}

Apesar disso e de um controlo da CINV ainda melhor possa ser possível, o progresso na melhoria da qualidade de vida dos doentes a receber tratamento quimioterápico através da profilaxia antiemética é notável.

O estudo prospetivo denominado INSPIRE, realizado por Gilmore et al.⁸⁰, verificou que doentes a receber terapia com regime HEC e MEC e regime antiemético consistente com as guidelines do NCCN, experienciaram uma redução da CINV significativa em contraste com os doentes cujo regime antiemético foi inconsistente com essas normas

de orientação. Demonstrando que, quanto maior a adesão ao regime profilático segundo as guidelines, menos a incidência da CINV após HEC e MEC.

A taxa de resposta completa (ausência de vômitos, medicação de resgate ou náuseas) na HEC ronda os 80% na fase aguda e 60-70% na fase tardia.^{81,82,83,84} Porém, não existe terapia efetiva para a CINV que é resistente ao regime antiemético *standard*. Deve ter-se em atenção que estes valores têm em consideração ambos os sexos, e caso dissessem respeito apenas a mulheres os resultados seriam piores, visto que estas têm um risco superior de CINV.

Está demonstrado que a administração de um antagonista do recetor 5-HT₃ reduz ou previne a emese em 50% dos doentes. E que esta percentagem aumenta para 70% quando é adicionado a dexametasona e para 84% quando se combina com um antagonista do recetor NK-1.^{85,86}

Não obstante os avanços na terapia antiemética, relatos de baixo controlo da CINV continuam a surgir, particularmente no que se refere à fase tardia como já referido em regime de HEC, como cisplatina e baseados na antraciclina-ciclofosfamida.^{87,88,89}

As náuseas e vômitos experimentados no ciclo um da quimioterapia, estão associados com a ocorrência de CINV em ciclos subsequentes.^{90,91} Assim como existe uma forte correlação entre as náuseas e vômitos na fase aguda e na fase tardia.^{92,93}

A adesão à guidelines aumentou significativamente o controlo da emese induzida pela quimioterapia durante um período de cinco dias, tanto em doentes sob HEC como MEC.⁹⁴

Porém, alguns estudos publicados mostram evidências que essas não são respeitadas uniformemente. São exemplo disso, um estudo suíço realizado apenas num centro que demonstra que somente 61% dos doentes eram tratados segundo as guidelines MASCC-ESMO para a profilaxia da emese aguda, e que a profilaxia da emese tardia não foi adotada em cerca de 89% dos doentes⁹⁵. Outros estudos europeus apresentam resultados similares.⁹⁶ No entanto, são necessários mais estudos que avaliem a adesão às guidelines antieméticas.

A implementação de programas que incluam sessões educacionais⁹⁷ para os profissionais de saúde parece ser vantajosa, aumentando eficientemente a adesão às normas de orientação clínica existentes.

Conclusões

Com o aumento da incidência de vários tipos de cancro em todo o mundo, também aumenta o número de pessoas que são submetidas a um regime de quimioterapia.

Para alguns autores a CINV continua a ser um problema para os doentes a fazer quimioterapia, especialmente a tardia, sendo que interfere com a qualidade de vida do doente e com a sua capacidade de funcionamento diário, como já referido anteriormente.⁸⁹

O risco de desenvolver CINV está primariamente relacionado com o potencial emetogénico do regime de quimioterapia. E tal como o potencial emetogénico muda com o tratamento e, por isso, com o respetiva doença, por vezes, os resultados da eficácia de determinados antieméticos não são os mesmos entre os diferentes tipos de cancro. E, dessa forma, o doente deve ser tratado individualmente e no seu todo tendo em conta estes, e outros fatores não abordados nesta revisão.

As guidelines concebidas por várias entidades providenciam recomendações baseadas em evidências para o uso racional e adequado destes fármacos. A CINV atualmente pode ser reduzida e controlada de uma forma mais efetiva. Mas é importante ressaltar que assim como o controlo total da CINV, o controlo das náuseas induzidas pela quimioterapia, a emese irruptiva e refratária permanecem como os maiores desafios na gestão da CINV.

Como a patofisiologia da emese induzida pela quimioterapia é agora mais conhecida, o desenvolvimento de fármacos antieméticos cresceu nos últimos anos e continua a desenvolver-se. Novos antieméticos que atuam em recetores específicos são avaliados e testados periodicamente.

Os novos fármacos antieméticos mostram-se promissores, com taxas de resposta completa cada vez melhores e mais atrativas, para além de outros benefícios como a redução do número de tomas, e a eficácia em vários ciclos de quimioterapia, sem que isso interfira substancialmente nos seus efeitos laterais que geralmente são pouco frequentes e não graves.

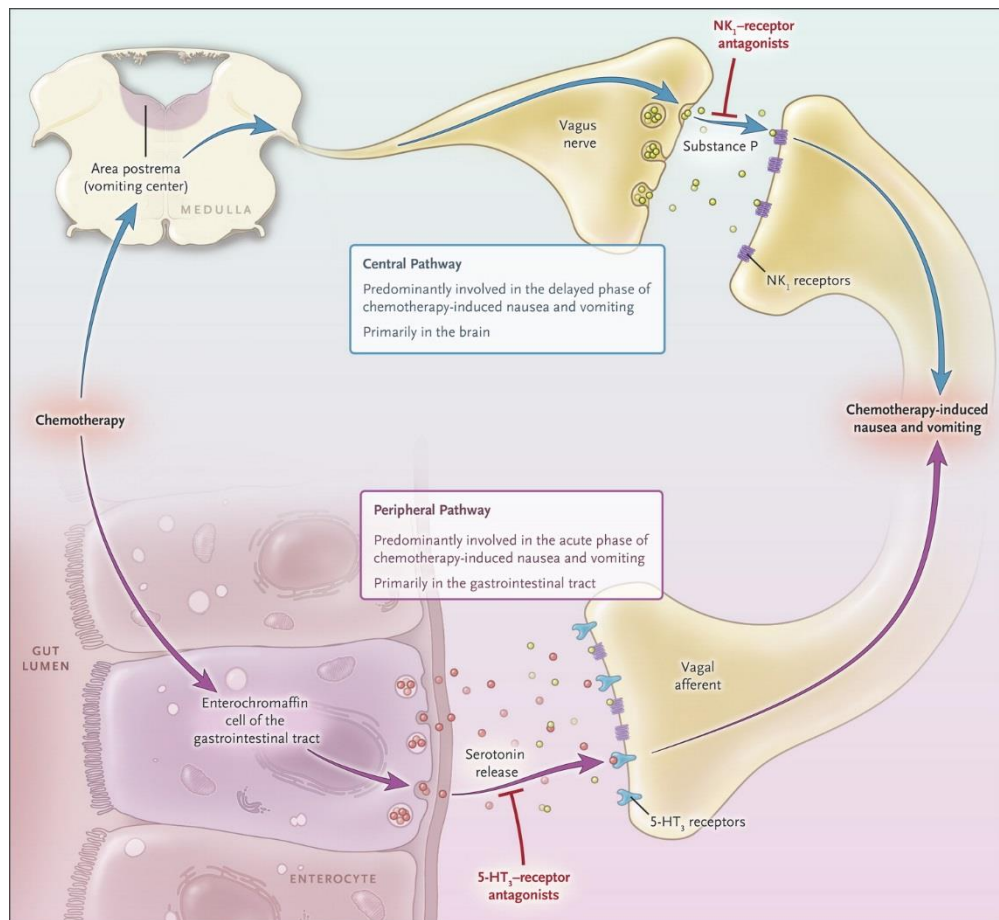


Figura 1 Patofisiologia da CINV. Com referência ao local de ação de alguns antieméticos (antagonistas do recetor 5-HT₃ e NK-1). Reproduzido com permissão de ("Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting." New England Journal of Medicine), Copyright Massachusetts Medical Society

	IV chemotherapy		Oral chemotherapy ^a
High	Anthracycline/cyclophosphamide combination ^b Carmustine Cisplatin Cyclophosphamide $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$ Dacarbazine Mechlorethamine Streptozocin		
Moderate	Alemtuzumab Azacitidine Bendamustine Carboplatin Clofarabine Cyclophosphamide $< 1500 \text{ mg/m}^2$ Cytarabine $> 1000 \text{ mg/m}^2$ Daunorubicin Doxorubicin	Epirubicin Idarubicin Ifosfamide Irinotecan Oxaliplatin Romidepsin Temozolomide ^c Thiotepe ^d Trabectedin	Bosutinib Ceritinib Crizotinib Cyclophosphamide Imatinib Temozolomide Vinorelbine
Low	Aflibercept Belinostat Blinatumomab Bortezomib Brentuximab Cabazitaxel Carfilzomib Catumaxumab Cetuximab Cytarabine $\leq 1000 \text{ mg/m}^2$ Docetaxel Eribulin Etoposide 5-Fluorouracil Gemcitabine	Ipilimumab Ixabepilone Methotrexate Mitomycin Mitoxantrone Nab-paclitaxel Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Pegylated liposomal doxorubicin Pertuzumab Temsirolimus Topotecan Trastuzumab-emtansine Vinflunine	Afatinib Axatinib Capecitabine Dabrafenib Dasatinib Everolimus Etoposide Fludarabine Ibrutinib Idelalisib Lapatinib Lenalidomide Olaparib Nilotinib Pazopanib Ponatinib Regorafenib Sunitinib Tegafur uracil Thalidomide Vandetanib Vorinostat
Minimal	Bevacizumab Bleomycin Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosine Cladribine Fludarabine Nivolumab Ofatumumab	Pembrolizumab Pixantrone Pralatrexate Rituximab Trastuzumab Vinblastine Vincristine Vinorelbine	Chlorambucil Erlotinib Gefitinib Hydroxyurea Melphalan Methotrexate L -phenylalanine mustard Pomalidomide Ruxolitinib Sorafenib 6-Thioguanine Vemurafenib Vismodegib

^a Classified emetic potential of oral agents based upon a full course of therapy and not a single dose.

^b The combination of an anthracycline and cyclophosphamide in patients with breast cancer should be considered highly emetogenic.

^c No direct evidence found for temozolomide i.v.; as all sources indicate a similar safety profile to the oral formulation, the classification was based on oral temozolomide.

^d Classification refers to individual evidence from paediatric trials.

Tabela I – Potencial emetogénico individual dos fármacos antineoplásicos intravenosos e orais. Reproduzido com permissão de (2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients), Copyright Oxford University Press¹⁴

Referências bibliográficas

- 1- World Health Organization. (2017). Cancer. [online] Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> [Accessed 20 Oct. 2017].
- 2- Dgs.pt. (2017). Portugal - Doenças Oncológicas em Números 2015. [online] Available at: <https://www.dgs.pt/em-destaque/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-201511.aspx> [Accessed 20 Oct. 2017].
- 3- Clark-Snow, R., et al. (2017). "Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and adherence to antiemetic guidelines: results of a survey of oncology nurses." Support Care Cancer.
- 4- Fernandez-Ortega, P., et al. (2012). "Chemotherapy-induced nausea and vomiting in clinical practice: impact on patients' quality of life." Support Care Cancer **20**(12): 3141-3148.
- 5- Wang, S. C. and H. L. Borison (1950). "The vomiting center; a critical experimental analysis." Arch Neurol Psychiatry **63**(6): 928-941.
- 6- Andrews, P. L. and G. J. Sanger (2002). "Abdominal vagal afferent neurones: an important target for the treatment of gastrointestinal dysfunction." Curr Opin Pharmacol **2**(6): 650-656.
- 7- Andrews, P. L., et al. (1990). "The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity." Can J Physiol Pharmacol **68**(2): 325-345.
- 8- Navari, R. M. and M. Aapro (2016). "Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting." New England Journal of Medicine **374**(14): 1356-1367.
- 9- Miller, A. D. and R. A. Leslie (1994). "The area postrema and vomiting." Front Neuroendocrinol **15**(4): 301-320.
- 10- Higgins, G. A., et al. (1989). "5-HT₃ receptor antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret." Br J Pharmacol **97**(1): 247-255.
- 11- Borison, H. L. (1989). "Area postrema: chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata." Prog Neurobiol **32**(5): 351-390.
- 12- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis, version 2, 2017. Available on-line at www.nccn.org [Accessed 22 Oct. 2017].
- 13- Hesketh, P. J., et al. (1997). "Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy." Journal of Clinical Oncology **15**(1): 103-109.
- 14- Grunberg, S. M., et al. (2005). "Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—an update." Supportive Care in Cancer **13**(2): 80-84.
- 15- Roila, F., et al. (2016). "2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients." Ann Oncol **27**(suppl 5): v119-v133.
- 16- Gralla, R. J. (1983). "Metoclopramide. A review of antiemetic trials." Drugs **25 Suppl 1**: 63-73.
- 17- Gralla, R. J., et al. (1981). "Antiemetic Efficacy of High-Dose Metoclopramide: Randomized Trials with Placebo and Prochlorperazine in Patients with Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting." New England Journal of Medicine **305**(16): 905-909.
- 18- Aapro, M. S. and D. S. Alberts (1981). "High-dose dexamethasone for prevention of cis-platin-induced vomiting." Cancer Chemother Pharmacol **7**(1): 11-14.
- 19- Jordan, K., et al. (2005). Granisetron versus tropisetron for prophylaxis of acute chemotherapy-induced emesis: A pooled analysis.
- 20- Gandara, D. R., et al. (1998). Consensus Proposal for 5-HT₃ Antagonists in the Prevention of Acute Emesis Related to Highly Emetogenic Chemotherapy.

- Perugia Consensus Conference on Antiemetic Therapy. R. J. Gralla, M. Tonato and F. Roila. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 63-76.
- 21- Geling, O. and H. G. Eichler (2005). "Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications." J Clin Oncol **23**(6): 1289-1294.
 - 22- Tonini, G., et al. (2005). "New drugs for chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on palonosetron." Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology **1**(1): 143-149.
 - 23- Eisenberg, P., et al. (2003). "Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron." Cancer **98**(11): 2473-2482.
 - 24- Gralla, R., et al. (2003). "Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron." Ann Oncol **14**(10): 1570-1577.
 - 25- Aapro, M. S., et al. (2006). "A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy." Ann Oncol **17**(9): 1441-1449
 - 26- Saito, M., et al. (2009). "Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial." Lancet Oncol **10**(2): 115-124.
 - 27- Karthaus, M., et al. (2015). "Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy (HEC)." Support Care Cancer **23**(10): 2917-2923.
 - 28- Boccia, R., et al. (2016). "Randomized phase III trial of APF530 versus palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in a subset of patients with breast cancer receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy." BMC Cancer **16**: 166.
 - 29- Schnadig, I. D., et al. (2016). "APF530 (granisetron injection extended-release) in a three-drug regimen for delayed CINV in highly emetogenic chemotherapy." Future Oncol **12**(12): 1469-1481.
 - 30- Lau, T. K. H., et al. (2015). "State of the Art Antiemetic Therapy for Cancer Patients." Current Oncology Reports **18**(1): 2.
 - 31- Navari, R. M. (2003). "Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting--two new agents." J Support Oncol **1**(2): 89-103.
 - 32- Poli-Bigelli, S., et al. (2003). "Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America." Cancer **97**(12): 3090-3098.
 - 33- Hesketh, P. J., et al. (2003). "The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group." J Clin Oncol **21**(22): 4112-4119.
 - 34- Nishimura, J., et al. (2015). "Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial." Eur J Cancer **51**(10): 1274-1282.

- 35- Kusagaya, H., et al. (2015). "Evaluation of palonosetron and dexamethasone with or without aprepitant to prevent carboplatin-induced nausea and vomiting in patients with advanced non-small-cell lung cancer." *Lung Cancer* **90**(3): 410-416.
- 36- Inoue, T., et al. (2017). "Aprepitant for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy." *Int J Clin Oncol* **22**(3): 600-604.
- 37- Llombart-Cussac, A., et al. (2016). "Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with docetaxel and cyclophosphamide in early breast cancer patients and aprepitant efficacy as salvage therapy. Results from the Spanish Breast Cancer Group/2009-02 study." *Eur J Cancer* **58**: 122-129.
- 38- Weinstein, C., et al. (2016). "Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial." *Ann Oncol* **27**(1): 172-178.
- 39- Ioannidis, J. P., et al. (2000). "Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence." *J Clin Oncol* **18**(19): 3409-3422.
- 40- (1998). "Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. Italian Group for Antiemetic Research." *J Clin Oncol* **16**(9): 2937-2942.
- 41- (2004). "Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide." *J Clin Oncol* **22**(4): 725-729.
- 42- Kosaka, Y., et al. (2016). "Phase II randomized, controlled trial of 1 day versus 3 days of dexamethasone combined with palonosetron and aprepitant to prevent nausea and vomiting in Japanese breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy." *Support Care Cancer* **24**: 1405-1411.
- 43- Apro, M., et al. (2010). "Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy." *Ann Oncol* **21**(5): 1083-1088.
- 44- Komatsu, Y., et al. (2015). "Open-label, randomized, comparative, phase III study on effects of reducing steroid use in combination with Palonosetron." *Cancer Sci* **106**(7): 891-895.
- 45- Furukawa, N., et al. (2015). "Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone to prevent nausea and vomiting in patients receiving paclitaxel and carboplatin." *Support Care Cancer* **23**(11): 3317-3322.
- 46- Celio, L., et al. (2016). "Should clinicians always administer dexamethasone beyond 24 h after chemotherapy to control delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic regimens? Insight from the re-evaluation of two randomized studies." *Support Care Cancer* **24**(3): 1025-1034.
- 47- Matsuura, M., et al. (2015). "Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following paclitaxel and carboplatin in patients with gynecologic cancers: A randomized, multicenter, phase-II trial." *J Obstet Gynaecol Res* **41**(10): 1607-1613.
- 48- Hesketh, P. J., et al. (2014). "Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study." *Ann Oncol* **25**(7): 1340-1346.
- 49- Apro, M., et al. (2014). "A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy." *Ann Oncol* **25**(7): 1328-1333.
- 50- Gralla, R. J., et al. (2014). "A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention

- of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy." *Ann Oncol* **25**(7): 1333-1339.
- 51- Aapro, M., et al. (2017). "NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron." *Support Care Cancer* **25**(4): 1127-1135.
 - 52- Rugo, H. S., et al. (2017). "Efficacy of NEPA (netupitant/palonosetron) across multiple cycles of chemotherapy in breast cancer patients: A subanalysis from two phase III trials." *Breast* **33**: 76-82.
 - 53- Jordan, K., et al. (2016). "Efficacy benefit of an NK1 receptor antagonist (NK1RA) in patients receiving carboplatin: supportive evidence with NEPA (a fixed combination of the NK1 RA, netupitant, and palonosetron) and aprepitant regimens." *Support Care Cancer* **24**(11): 4617-4625.
 - 54- Rapoport, B. L., et al. (2015). "Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials." *The Lancet Oncology* **16**(9): 1079-1089.
 - 55- Rapoport, B., et al. (2015). "Study of rolapitant, a novel, long-acting, NK-1 receptor antagonist, for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) due to highly emetogenic chemotherapy (HEC)." *Support Care Cancer* **23**(11): 3281-3288.
 - 56- Schwartzberg, L. S., et al. (2015). "Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial." *Lancet Oncol* **16**(9): 1071-1078.
 - 57- Hesketh, P. J., et al. (2016). "Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy." *Cancer* **122**(15): 2418-2425.
 - 58- Rapoport, B., et al. (2016). "Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over multiple cycles of moderately or highly emetogenic chemotherapy." *Eur J Cancer* **57**: 23-30.
 - 59- Chasen, M., et al. (2017). "Rolapitant improves quality of life of patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy." *Support Care Cancer* **25**(1): 85-92.
 - 60- Martin, A. R., et al. (2003). "Functional relevance of antiemetic control. Experience using the FLIE questionnaire in a randomised study of the NK-1 antagonist aprepitant." *Eur J Cancer* **39**(10): 1395-1401.
 - 61- Aapro, M., et al. (2014). "A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy." *Ann Oncol* **25**(7): 1328-1333.
 - 62- Kast, R. E. and K. F. Foley (2007). "Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT₃ antagonists with good antinausea effects." *Eur J Cancer Care (Engl)* **16**(4): 351-354.
 - 63- Navari, R. M., et al. (2005). "A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study." *Support Care Cancer* **13**(7): 529-534.
 - 64- Navari, R. M., et al. (2011). "Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial." *J Support Oncol* **9**(5): 188-195.
 - 65- Navari, R. M., et al. (2013). "The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in

- patients receiving highly emetogenic chemotherapy." Support Care Cancer **21**(6): 1655-1663.
- 66- Nakagaki, M., et al. (2017). "A randomized trial of olanzapine versus palonosetron versus infused ondansetron for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation." Support Care Cancer **25**(2): 607-613.
 - 67- Wang, X., et al. (2015). "Effectiveness of Olanzapine Combined with Ondansetron in Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting of Non-small Cell Lung Cancer." Cell Biochem Biophys **72**(2): 471-473.
 - 68- Abe, M., et al. (2015). "Efficacy of Olanzapine Combined Therapy for Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy Resistant to Standard Antiemetic Therapy." Biomed Res Int **2015**: 6.
 - 69- Liu, J., et al. (2015). "QoL evaluation of olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting comparing with 5-HT3 receptor antagonist." Eur J Cancer Care (Engl) **24**(3): 436-443.
 - 70- Abe, M., et al. (2016). "Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG-G1301 phase II trial." Support Care Cancer **24**(2): 675-682.
 - 71- Coates, A., et al. (1983). "On the receiving end--patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy." Eur J Cancer Clin Oncol **19**(2): 203-208.
 - 72- de Boer-Dennert, M., et al. (1997). "Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists." Br J Cancer **76**(8): 1055-1061.
 - 73- Russo, S., et al. (2014). "Factors affecting patient's perception of anticancer treatments side-effects: an observational study." Expert Opin Drug Saf **13**(2): 139-150.
 - 74- Grunberg, S. M., et al. (2004). "Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics." Cancer **100**(10): 2261-2268.
 - 75- Grunberg S (2012) Patient-centered management of chemotherapy induced nausea and vomiting. Cancer Control **19**(2 Suppl):10–15
 - 76- Majem, M., et al. (2011). "Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists." Support Care Cancer **19**(12): 1983-1990.
 - 77- Escobar, Y., et al. (2015). "Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study." Support Care Cancer **23**(9): 2833-2840.
 - 78- Bloechl-Daum, B., et al. (2006). "Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment." J Clin Oncol **24**(27): 4472-4478.
 - 79- Ballatori, E., et al. (2007). "The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life." Support Care Cancer **15**(2): 179-185.
 - 80- Gilmore, J. W., et al. (2014). "Antiemetic guideline consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community oncology practice: INSPIRE Study." J Oncol Pract **10**(1): 68-74.
 - 81- Poli-Bigelli, S., et al. (2003). "Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America." Cancer **97**(12): 3090-3098.
 - 82- Schmoll, H. J., et al. (2006). "Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment." Ann Oncol **17**(6): 1000-1006.

- 83- Campos, D., et al. (2001). "Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone." J Clin Oncol **19**(6): 1759-1767.
- 84- Hesketh, P. J., et al. (2003). "The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group." J Clin Oncol **21**(22): 4112-4119.
- 85- Jordan, K., et al. (2014). "International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice." Eur J Pharmacol **722**: 197-202.
- 86- Jordan, K., et al. (2015). "Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review." Ann Oncol **26**(6): 1081-1090.
- 87- Aoki, S., et al. (2013). "Difference in the emetic control among highly emetogenic chemotherapy regimens: Implementation for appropriate use of aprepitant." Mol Clin Oncol **1**(1): 41-46.
- 88- Longo, F., et al. (2011). "Palonosetron plus 3-day aprepitant and dexamethasone to prevent nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy." Support Care Cancer **19**(8): 1159-1164.
- 89- Abe, M., et al. (2016). "Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG-G1301 phase II trial." Support Care Cancer **24**(2): 675-682.
- 90- Cohen, L., et al. (2007). "Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings." Support Care Cancer **15**(5): 497-503.
- 91- Kottschade, L., et al. (2016). "Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and characteristics of persistent symptoms and future directions NCCTG N08C3 (Alliance)." Support Care Cancer **24**(6): 2661-2667.
- 92- dos Santos, L. V., et al. (2012). "Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review." J Natl Cancer Inst **104**(17): 1280-1292.
- 93- Kottschade, L., et al. (2016). "Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and characteristics of persistent symptoms and future directions NCCTG N08C3 (Alliance)." Support Care Cancer **24**(6): 2661-2667.
- 94- Aapro, M., et al. (2012). "The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER)." Ann Oncol **23**(8): 1986-1992.
- 95- Burmeister, H., et al. (2012). "Adherence to ESMO clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting." Support Care Cancer **20**(1): 141-147.
- 96- Jordan, K., et al. (2014). "International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice." Eur J Pharmacol **722**: 197-202.
- 97- Affronti, M. L., et al. (2014). "Adherence to Antiemetic Guidelines in Patients with Malignant Glioma: A Quality Improvement Project to Translate Evidence into Practice." Support Care Cancer **22**(7): 1897-1905.